

854 PCT

MOD. C.E. - 1-4

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 18 OCT 2004

WIPO

PCT

# Ministero delle Attività Produttive

*Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività*

*Ufficio Italiano Brevetti e Marchi*

*Ufficio G2*



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:  
Invenzione Industriale N. MI 2003A 001638 del 08.08.2003

EP/04/8576

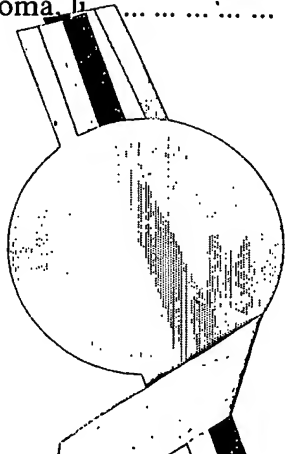
EST AVAILABLE

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

Inoltre istanza di annotazione (pag. n. 2), depositata in data 23/07/2004 con  
N. MI-F-000431 presso la CCIAA di Milano.

15 SEI. 2004

Roma, li .....



IL FUNZIONARIO

*Elena Piccini*

FRANCESCO MARINELLI

# AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A. codice 00158523304  
Residenza Mereto di Tomba (UD)

2) Denominazione \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.  
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez./cl./sc) \_\_\_\_\_ gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

"Processo per la preparazione di composti feniltetrazolici"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

1) Castaldi Graziano 3) Razzetti Gabriele  
2) Allegrini Pietro 4) Bologna Alberto

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	n. pag.	DESCRIZIONE
Doc. 1) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>15</u>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare).....
Doc. 2) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....
Doc. 3) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....
Doc. 4) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	designazione inventore .....
Doc. 5) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	documenti di priorità con traduzione in italiano .....
Doc. 6) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	autorizzazione o atto di cessione .....
Doc. 7) <input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<u>1</u>	nominativo completo del richiedente .....

8) attestati di versamento, totale Euro Centottantotto/51# obbligatorio

COMPILATO IL 08/08/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Banfi Paolo

CONTINUA SI/NO NO DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO codice 115  
VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 00158523304 Reg. A.

L'anno DUEMILATRE del mese di AGOSTO  
Il(I) richiedente(i) sopradenotato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da \_\_\_\_\_ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE \_\_\_\_\_

IL DEPOSITANTE

timbro

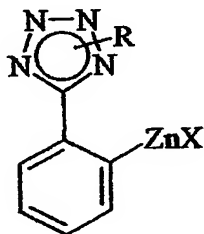
L'UFFICIALE ROGANTE

A. MARCANTONIO

DATA DI DEPOSITO 08 08 2003  
DATA DI RILASCIO

"Processo per la preparazione di composti feniltetrazolici"

Si descrive un processo per la preparazione di composti feniltetrazolici di formula (II)

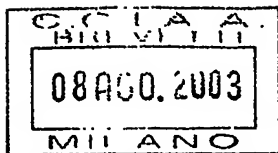


(II)

dove, R e Z sono come definiti nella descrizione, mediante orto-metallazione diretta di (tetrazol-5-il)benzene. I composti di formula (II) sono intermedi utili per la preparazione di antagonisti dell'angiotensina II.

## M. DISEGNO





- 2 -

Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.  
Bianchetti Giuseppe ed altri

106 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

IV/mc **“PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI COMPOSTI  
FENILTETRAZOLICI”**

a nome : **DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata  
DIPHARMA S.p.A.**

con sede in : Mereto di Tomba (Udine)

\* \* \*

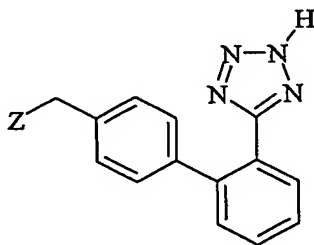
**MI 2003 A 0 0 1 6 3 8**

### **CAMPO DELL'INVENZIONE**

La presente invenzione riguarda un processo per la preparazione di composti feniltetrazolici sostituiti intermedi per la preparazione di antagonisti dell'angiotensina II.

### **STATO DELLA TECNICA**

Gli antagonisti dell'angiotensina II sono utilizzati ad esempio nel trattamento dell'ipertensione, ansia, glaucoma ed attacchi cardiaci. Molti di questi composti sono caratterizzati da una porzione bifeniltetrazolica e possono essere rappresentati dalla seguente formula (I)



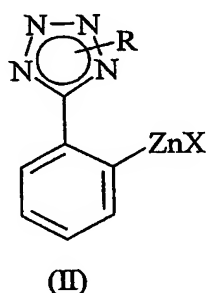
(I)

dove Z è un eterociclo, eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico aperto.

Preferibilmente, il residuo Z ha i seguenti significati, che identificano specifici antagonisti dell'angiotensina II:

2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile (losartan);  
2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile (candesartan);  
2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile (irbesartan); e  
(S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino (valsartan).

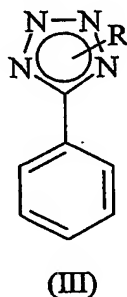
Intermedi chiave per preparazione dei composti di formula (I) sono  
feniltetrazoli 2-sostituiti di formula (II)



dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante e  
X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio.

Sono noti vari metodi per la preparazione dei composti di formula (II).  
Ad esempio il metodo descritto in US 5,039,814 comprende orto-litiazione del  
feniltetrazolo e successiva reazione di transmetallazione. Il principale  
svantaggio di tale processo è la necessità di usare un composto di organo-litio,  
cioè un composto che, a causa dell'elevata infiammabilità e reattività, richiede  
particolari misure di sicurezza quando utilizzato su scala industriale.

WO 99/01459 risolve in parte i problemi derivanti dall'uso di composti  
organo-litio mediante la reazione di un composto di formula (III)



in cui R è come definito sopra,

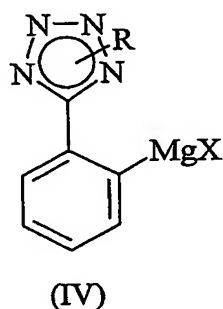
con un reattivo di Grignard di formula



in cui  $R_1$  è alchile  $C_1-C_6$  o benzile e X è come definito sopra;

in presenza di quantità catalitiche di un'ammina secondaria, che agisce come disgregante del reattivo di Grignard.

Si ottiene così un composto di formula (IV)



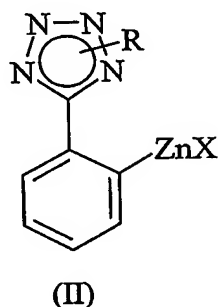
dove R e X sono come definiti sopra. Questo composto è tuttavia scarsamente reattivo e non può essere usato come tale in reazioni di "cross-coupling" per la preparazione di composti di formula (I). Pertanto, esso viene sottoposto ad una reazione di transmetallazione, secondo metodiche note, ad ottenere un composto di formula (II) come precedentemente definiti, che è molto più reattivo. L'uso di un reattivo di Grignard, rispetto ad un composto organo-litio, è certamente più sicuro, ma è ancora potenzialmente pericoloso su scala industriale e richiede quindi ugualmente particolari accorgimenti. Appare perciò evidente la necessità di un metodo alternativo per la preparazione di composti di formula (II), che consenta in particolare di evitare l'uso di reattivi di Grignard.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Si è ora trovato un metodo per la preparazione di composti di formula

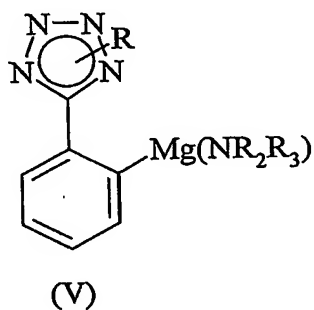
(II) che non prevede l'uso di reattivi di Grignard ed è perciò più sicuro; inoltre, è molto più vantaggioso dal punto di vista industriale per le rese più elevate, il minor costo degli intermedi ed il minor numero di passaggi.

Oggetto dell'invenzione è pertanto un processo per la preparazione di composti di formula (II)



dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante; ed X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio,

comprendente la reazione tra un composto di formula (V)



dove R è come definito sopra e R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>, uguali o diversi, sono alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineare o ramificato, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile, trialchilsilile, oppure R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>, presi insieme all'atomo di azoto cui sono legati, formano un anello eterociclico saturo, eventualmente sostituito, contenente da uno a due ulteriori eteroatomi scelti indipendentemente tra azoto, ossigeno e zolfo;

con un composto di formula (VI)



(VI)



dove X è come definito sopra.

Il termine "gruppo protettivo R" indica un gruppo protettivo dell'anello tetrazolico noto nell'arte, preferibilmente alchile  $C_1-C_6$ , lineare o ramificato, eventualmente sostituito con uno o più gruppi fenile, a loro volta eventualmente sostituiti, ad esempio da  $C_1-C_4$  alcossi o  $C_1-C_4$  alchiltio. Esempi preferiti di R sono ter-butile, para-metossibenzile, tritile e 1-metile-1-feniletile.

Il termine "gruppo salificante R" indica ad esempio un metallo alcalino o alcalino terroso, preferibilmente sodio, potassio o magnesio, più preferibilmente sodio.

Gruppi  $R_2$  e  $R_3$   $C_1-C_6$  alchile sono preferibilmente gruppi  $C_3-C_6$  alchile, più preferibilmente isopropile, sec-butile, tert-butile, ancor più preferibilmente isopropile.

Gruppi  $R_2$  e  $R_3$   $C_3-C_6$  cicloalchile sono preferibilmente ciclopentile e cicloesile.

Gruppi  $R_2$  e  $R_3$  trialchilsilile sono preferibilmente trimetilsilile.

Il termine "anello eterociclico" come definito sopra indica preferibilmente piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, più preferibilmente 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

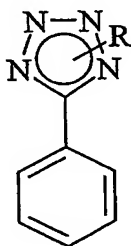
La reazione di composti di formula (V) con composti di formula (VI) viene tipicamente condotta in un solvente etero, preferibilmente etere etilico, diossano, metil-tert-butiletere, tetraidrofurano o loro miscele, oppure loro miscele con solventi apolari, preferibilmente esano, eptano, cicloesano, benzene, toluene e xilene, più preferibilmente tetraidrofurano. Il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) ed il composto di formula (V)



varia da circa 1,0 a circa 5,0, preferibilmente da 1,5 a 2,5. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra circa 20°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente alla temperatura di riflusso. I tempi di reazione sono funzione della temperatura e l'andamento della reazione viene controllata con metodi analitici convenzionali.

I composti di formula (V) sono nuovi e costituiscono un ulteriore oggetto della presente invenzione.

I composti (V) possono essere preparati per reazione di composti di formula (III)



(III)

dove R è come precedentemente definito,

con composti di formula (VII)

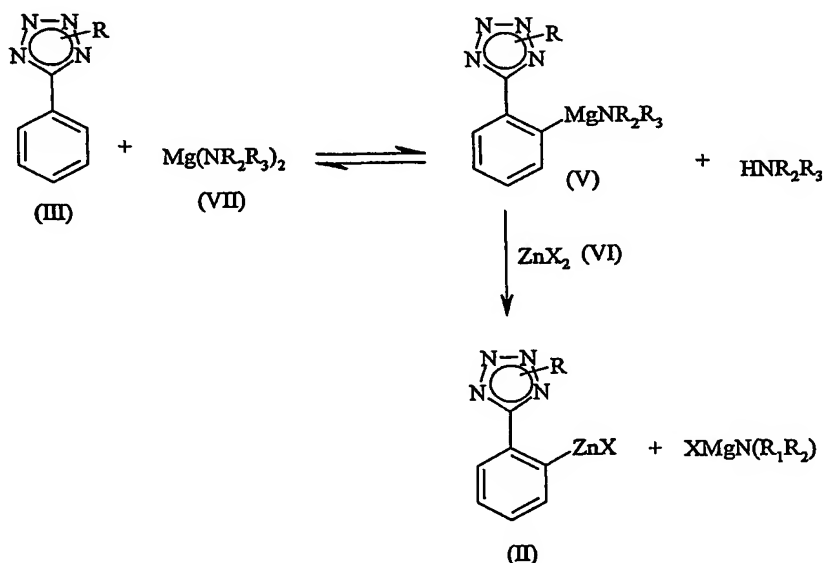


(VII)

dove R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> sono come definiti sopra.

La reazione tra composti di formula (III) e composti di formula (VII) viene tipicamente condotta in un solvente eterico, ad esempio etere etilico, diossano, metil-ter-butiletere, tetraidrofurano o loro miscele, oppure loro miscele con solventi apolari, preferibilmente esano, eptano, cicloesano, benzene, toluene e xilene, più preferibilmente tetraidrofurano. Il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VII) ed il composto di formula

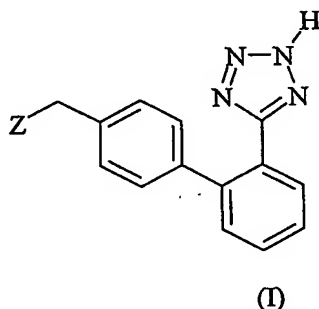
(III) varia da circa 0,5 a circa 3,0, preferibilmente da 1,0 a 2,0. La reazione viene condotta ad una temperatura compresa tra circa 20°C e la temperatura di riflusso della miscela di reazione, preferibilmente alla temperatura di riflusso. I tempi di reazione sono funzione della temperatura e l'andamento della reazione viene controllata con metodi analitici convenzionali. Il composto di formula (V) così ottenuto viene fatto reagire con un composto di formula (VI) senza essere isolato. Va notato che sorprendentemente l'aggiunta del composto di formula (VI) sposta completamente a destra l'equilibrio di metallazione dell'anello benzenico, migliorando così la resa globale del processo. Infatti, prima dell'aggiunta del composto di formula (VI), si ottiene una conversione del composto di formula (III) nel composto di formula (V) non superiore a circa il 75%, anche aggiungendo un forte eccesso di composto di formula (VII). Quando si aggiunge il composto di formula (VI) la conversione del composto di formula (III) in composto di formula (II) è maggiore del 95%.



I composti di formula (VII) possono essere ottenuti secondo metodi

noti, ad esempio come descritto in J. Am. Chem. Soc., 1989, pagine 8016-8018, oppure in DE 100 61 317. Preferibilmente, i composti di formula (VII) così ottenuti sono fatti reagire con i composti di formula (III) senza essere isolati.

Un ulteriore oggetto dell'invenzione l'uso di composti di formula (V) per la preparazione di composti di formula (I)

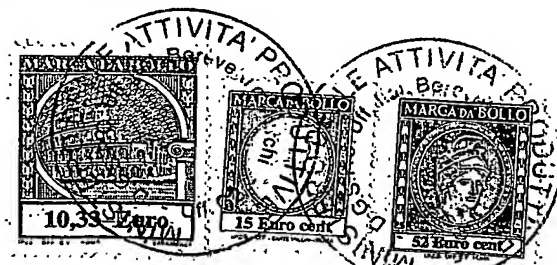


o loro sali farmaceuticamente accettabili, in cui Z è un eterociclo, eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico aperto. Preferibilmente, i composti (V) sono utilizzati per la preparazione di composti (I) in cui Z è scelto fra:

- 2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile;
- 2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile;
- 2-butil-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile e
- (S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino,
- ancor più preferibilmente 2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile.

La preparazione di composti di formula (I) da composti di formula (II) può essere effettuata ad esempio secondo quanto descritto in EP 846117 oppure WO 95/32962.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione.



**ESEMPI****Esempio 1. Preparazione di 2-[2-(1-Metil-1-fenil-etil)-2H-tetrazol-5-il]-fenil zinco cloruro (II)**

Una miscela di 2-(1-Metil-1-fenil-etil)-5-fenil-2H-tetrazolo (5,0 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. Successivamente viene raffreddata e diluita con una soluzione di zinco cloruro (5,4 g; 40,0 mmoli) in THF (29 ml). La miscela risultante viene scaldata a riflusso per ulteriori 2 h.

L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organozinco superiore al 96% (scomparsa di un segnale del protone in orto al tetrazolo).

**Esempio 2. Preparazione di 2-[2-tritil-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide (V)**

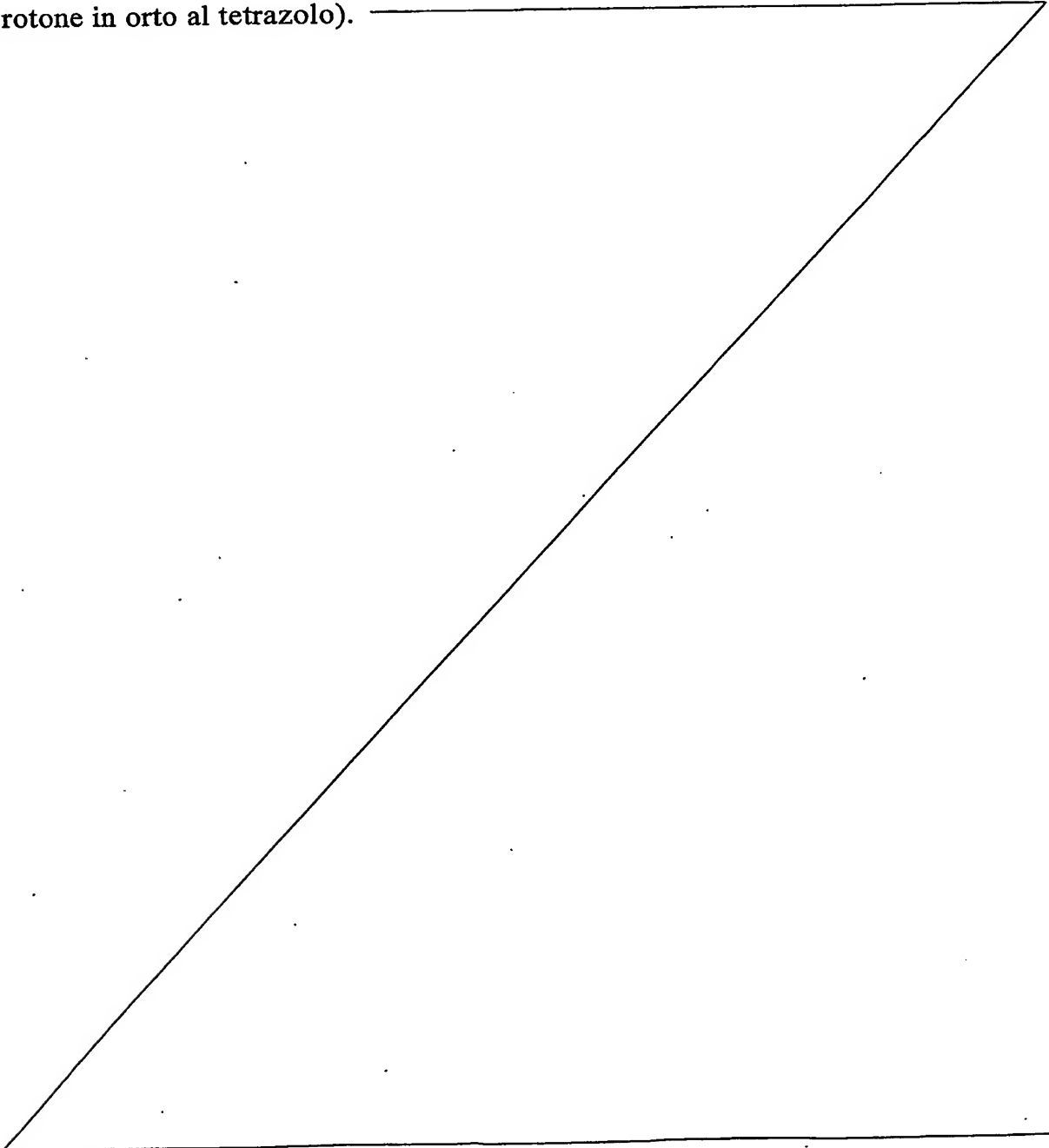
Una miscela di 1-tritil-5-fenil-2H-tetrazolo (7,9 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 67% (scomparsa di un segnale del protone in orto al tetrazolo).

**Esempio 3. Preparazione di 2-[2-t-butil-2H-tetrazol-5-il]-fenil magnesio diisopropilammide (V)**

Una miscela di 1-t-butil-5-fenil-2H-tetrazolo (4,1 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H-NMR}$  dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 75% (scomparsa di un segnale del protone in orto al tetrazolo).

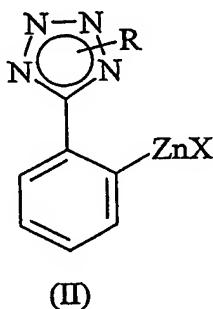
**Esempio 4. Preparazione di 2-[2-sodio-2H-tetrazol-5-il]-fenil  
magnesio diisopropilammide (V)**

Una miscela di 5-fenil-2H-tetrazolo sale sodico (3,4 g; 20,3 mmoli) e magnesio diisopropilammide (soluzione in THF 0,75 M; 40 ml) viene scaldata 3 h a riflusso. L'analisi  $^1\text{H}$ -NMR dopo trattamento con acqua deuterata rivela una conversione a organomagnesio del 75% (scomparsa di un segnale del protone in orto al tetrazolo).

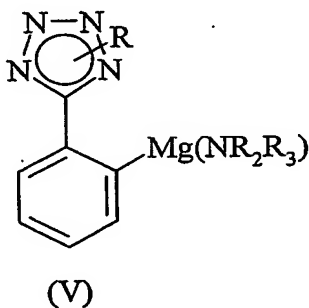


## RIVENDICAZIONI

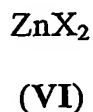
1. Processo per la preparazione di composti di formula (II)



dove R è idrogeno, un gruppo protettivo oppure un gruppo salificante e X è un atomo di alogeno scelto tra cloro, bromo e iodio  
comprendente la reazione tra un composto di formula (V)

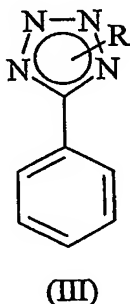


dove R è come definito sopra e R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>, uguali o diversi, sono alchile C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, lineare o ramificato, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalchile, trialchilsilile, oppure R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub>, presi insieme all'atomo di azoto a cui sono legati, formano un anello eterociclico saturo, eventualmente sostituito, contenente uno o due ulteriori eteroatomi indipendentemente scelti tra azoto, ossigeno e zolfo  
con un composto di formula (VI)

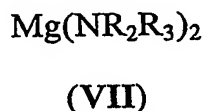


dove X è come definito sopra.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) ed il composto di formula (V) varia da 1,0 a 5,0.
3. Processo secondo la rivendicazione 2, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VI) ed il composto di formula (V) varia da 1,5 a 2,5.
4. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui la reazione viene condotta in un solvente etero ad una temperatura compresa tra 20°C e la temperatura di riflusso.
5. Processo secondo la rivendicazione 1, in cui il composto di formula (V) è preparato per reazione tra un composto di formula (III)



dove R è come definito alla rivendicazione 1  
con un composto di formula (VII)



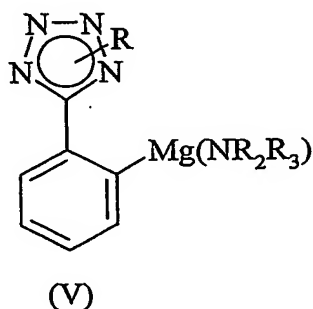
dove R<sub>2</sub> ed R<sub>3</sub> sono come definiti alla rivendicazione 1.

6. Processo secondo la rivendicazione 5, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VII) ed il composto di formula (III) varia da 0,5 a 3,0.



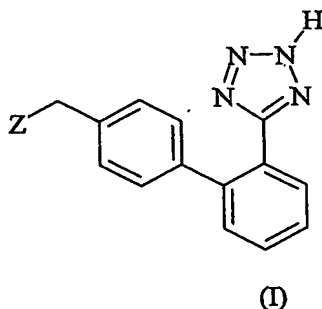
7. Processo secondo la rivendicazione 6, in cui il rapporto stechiometrico tra il composto di formula (VII) ed il composto di formula (III) varia da 1,0 e 2,0.

8. Un composto di formula (V)



dove R, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> sono come definiti alla rivendicazione 1.

9. Uso di composto di formula (V), come definiti alla rivendicazione 8, per la preparazione di composti di formula (I)



in cui Z è un eterociclo, eventualmente sostituito, contenente almeno un atomo di azoto; oppure un residuo ammidico aperto, o di un suo sale farmaceuticamente accettabile.

10. Uso secondo la rivendicazione 9, in cui nel composto di formula (I) il residuo Z è scelto tra:

2-butil-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile;

2-etossi-7-carbossi-1H-benzimidazol-1-ile;



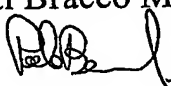
2-butyl-1,3-diaza-spiro[4,4]non-1-en-4-on-3-ile e

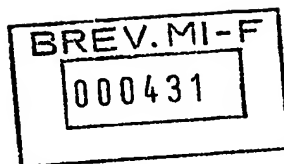
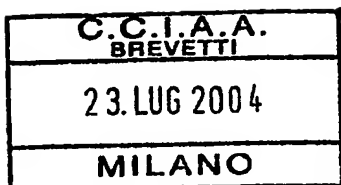
(S)-N-(1-carbossi-2-metilprop-1-il)-N-pentanoilammino.

11. Uso secondo la rivendicazione 10, in cui nel composto di formula (I) Z  
è 2-butyl-4-cloro-5-idrossimetil-imidazol-1-ile.

Milano, 8 agosto 2003

Il Mandatario  
(Banfi Paolo)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.





106 M On.le Ministero delle Attività Produttive

al. Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

**ROMA**

La Società **DIPHARMA S.p.A.**, di nazionalità italiana, con sede in Mereto di Tomba (Udine), ed elettivamente domiciliata a tutti gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Bianchetti Giuseppe ed altri (vedi lettera d'incarico) di Bianchetti Bracco Minoja s.r.l. - Via Plinio, 63 - Milano,

**fa domanda di annotazione**

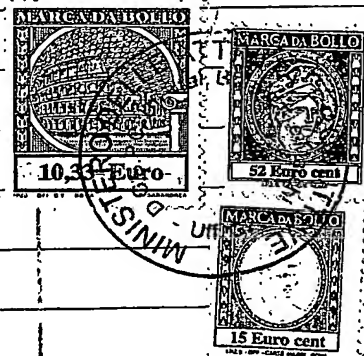
per cambio della ragione sociale:

**da: DINAMITE DIPHARMA S.p.A. in forma abbreviata DIPHARMA S.p.A.**

**in: DIPHARMA S.p.A.**

relativamente alle seguenti domande di brevetto per invenzione industriale:

- n. MI2003A001638 dep. il 8.8.2003;
- n. MI2003A001670 dep. il 26.8.2003;
- n. MI2003A001813 dep. il 23.9.2003;
- n. MI2003A002069 dep. il 23.10.2003;
- n. MI2003A002121 dep. il 4.11.2003;
- n. MI2003A002267 dep. il 21.11.2003;
- n. MI2003A002337 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002338 dep. il 28.11.2003;
- n. MI2003A002472 dep. il 16.12.2003;
- n. MI2004A000531 dep. il 19.3.2004;
- n. MI2004A000616 dep. il 30.3.2004;
- n. MI2004A000802 dep. il 23.4.2004;



- n. MI2004A000929 dep. il 7.5.2004.

Documentazione allegata:

1) Verbale di Assemblea registrato all'Agenzia delle Entrate di Milano 1

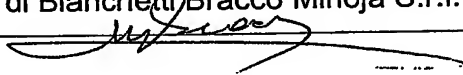
il 24.05.2004 dal Dott. Avv. Angelo Giordano, Notaio in Milano;

2) Lettera d'incarico.

Cordiali saluti.

Milano, 23 luglio 2004

Il Mandatario  
(Bracco Mauro)  
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**